

糖尿病肾病肾功能不全防治优化方案的有效性和安全性研究

张丽芬¹ 赵进喜¹ 吕仁和¹ 杨洪涛² 曹式丽² 黄学民³ 张淑娥³

马建伟⁴ 徐丽梅⁴ 朱章志⁵ 刘敏⁵ 周春华⁶ 杨君⁶

亓鲁光⁷ 李朝敏⁷ 冯兴中⁸ 姜敏⁸ 程益春⁹ 郭宝荣⁹

摘要 目的:优化糖尿病肾病(DN)肾功能不全防治方案,评价中医辨证论治方案保护肾功能的作用和安全性。方法:采用随机、单盲、平行对照和多中心临床研究方法,将入选的 221 例 DN 肾功能不全患者随机分入中医辨证论治方案组(A 组)、氯沙坦治疗方案组(B 组)和中医辨证论治加氯沙坦治疗方案组(C 组),疗程 3 个月。结果:治疗 3 个月末与基线差值比较,A 组血清肌酐清除率(Ccr)升高幅度高于 B 组($P < 0.05$),血清肌酐(SCr)下降幅度高于 B 组($P < 0.01$)和 C 组($P < 0.05$);3 组尿素氮(BUN)和 24 小时尿蛋白定量组间差值比较差异无显著性意义(P 均 > 0.05);安全性指标显示,3 个月末各组患者血清谷氨酸氨基转移酶(ALT)、心电图及肝、胆、脾、胰 B 超检查与基线差异均无显著性意义(P 均 > 0.05),各组之间差异亦无显著性意义(P 均 > 0.05)。结论:建立在饮食、降糖、对症治疗基础上的中医辨证论治方案在改善肾功能方面具有较好的疗效和安全性,在升高 Ccr 和降低 SCr 方面优于氯沙坦方案。

主题词 糖尿病肾病/中医药疗法 肾功能衰竭/预防和控制

Study on Effectiveness and Safety of Optimum Program for Prevention and Treatment of Renal Insufficiency of Diabetic Nephropathy

Zhang Lifan, Zhao Jinxi, Lv Renhe, et al.

(Dongzhimen Hospital of Beijing University of TCM, Beijing 100700)

Objective: To optimize the program for prevention and treatment of renal insufficiency of diabetic nephropathy (DN) and to evaluate the effectiveness and safety of the program of TCM treatment based on syndrome differentiation for protection of renal function. **Methods:** With method of randomized, blind, controlled and multi-central clinical study, 221 cases of renal insufficiency of DN were divided into group A (TCM treatment based on syndrome differentiation group), group B (Losartan group) and group C (TCM treatment plus Losartan treatment group). The treatment course was 3 months. **Results:** After treatment, the increasing amplitude of serum creatinine clearance rate (Ccr) in group A was higher than in group B ($P < 0.05$), and the decreasing amplitude of serum creatinine (SCr) in group A was higher than in group B ($P < 0.01$) and C ($P < 0.05$); There was no significant difference in blood urea nitrogen (BUN) and 24-hour urinary protein among the 3 groups ($P > 0.05$). After treatment of 3 months, serum alanine aminotransferase (ALT), electrocardiogram (ECG) and B-ultrasonic examination results of the liver, gallbladder, spleen and pancreas did not have significant change ($P > 0.05$) with on significant difference among the 3 groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The TCM treatment program in addition to diet regulation, decreasing blood sugar and expectant treatment is effective and safe in improving renal function, and the program is better than Losartan in increasing Ccr and decreasing SCr.

Key Words Diabetic nephropathy/TCM therapy; Renal failure/prevention and control

糖尿病肾病(DN)是一种不断进展的继发性肾小球疾病,是发生于糖尿病患者全身代谢异常基础上的肾脏损伤。近几年,DN 已成为导致终末期肾病的最主要原因,其在糖尿病患者中的发生率为 20%~

40%^[1]。本研究采用多中心、单盲、随机对照方法,对防治 DN 肾功能不全的 3 种治疗方案的疗效和安全性进行了为期 3 个月的观察,以期对中医药保护 DN 肾功能的疗效和安全性做出评价。

1 临床资料

1.1 诊断及纳入标准:全部病例均符合《中国糖尿病防治指南》^[2]提出的 DN 诊断标准,DN 分期参照国际公认的丹麦学者 Mogensen 的分期方法^[3]进行。肾功能分期标准参照《中华内科杂志》编委会肾病专业组专题讨论会制定的肾功能不全分期方案^[4]进行。选择血清肌酐(SCr)3 个月内持续稳定在 $133 \sim 354 \mu\text{mol/L}$,内生肌酐清除率(Ccr)稳定在 $30 \sim 70 \text{ ml/min}$,且经降压治疗舒张压稳定在 90 mmHg 以下者。

基金项目:国家“十五”科技攻关计划课题(2001BA701A13c)

1 北京中医药大学东直门医院肾病内分泌科,北京市东城区海运仓 5 号(100700)

2 天津中医药大学第一附属医院

3 北京大学第一医院

4 中国人民解放军空军总医院

5 广州中医药大学第一附属医院

6 中国人民解放军海军总医院

7 成都中医药大学附属医院

8 北京铁路总医院

9 山东中医药大学附属医院

收稿日期:2005-07-28;修回日期:2005-11-17

1.2 中医辨证标准:参照中华中医药学会糖尿病专业委员会第三次大会通过的“消渴病中医分期辨证与疗效评定标准——消渴病辨证诊断参考标准”^[5]和《中药新药临床研究指导原则》中“中药新药治疗慢性肾功能衰竭的临床研究指导原则”^[6]进行辨证。选择中医辨证属阴虚型、阳虚型或阴阳俱虚型,并有络脉瘀结、浊毒内停病机者。

1.3 病例排除标准:患者如有以下任一情况,则不可参加本研究,即难治性水肿;24小时尿蛋白定量大于10g,血清白蛋白低于2.5g/L;肾血管性高血压;6个月内恶性高血压、心肌梗死、脑血管意外、糖尿病酮症酸中毒等危急重症病史者;充血性心力衰竭Ⅰ~Ⅳ级者;癌症、妊娠及对治疗方案中相关药物过敏等不适于接受本治疗方案者。

1.4 一般资料:按上述标准,参加研究的9个中心于2002年1月~2004年11月共入选患者243例,截止试验结束时,共有221例完成临床试验,年龄27~79岁,男119例,女102例。其中中医辨证论治方案组(A组)77例,男40例,女37例;年龄35~77岁,平均61.49岁;代偿期55例,失代偿期22例。氯沙坦治疗方案组(B组)79例,男42例,女37例;年龄35~79岁,平均62.47岁;代偿期56例,失代偿期23例。中医辨证论治加氯沙坦治疗方案组(C组)65例,男37例,女28例;年龄27~77岁,平均61.51岁;代偿期患者50例,失代偿期15例。所有受试者入选前均自愿签署知情同意书。

入组时A组、B组和C组患者在性别、年龄、体重、心率、血压、肾功能分期、证候分布等方面差异均无显著性意义(P 均 >0.05),3组患者基础临床资料具有较好的可比性;服药3个月总依从性分别为92%、89%和93%,差异无显著性意义。

2 治疗及观察方法

2.1 设计临床病例报告表(CRF)和不良事件报告表。

2.2 分组及治疗方法:采用SAS软件编程直接对各临床试验中心进行随机编号。对符合纳入标准的研究对象按1:1:1随机分组,进行单盲随机对照研究。全部病例均首先经过1个月的初选期,此期予以基础治疗。

基础治疗:3组相同。包括:饮食治疗(低蛋白、低磷饮食,适当补充热量);降糖治疗(口服降糖药治疗:首选糖适平,必要时配合拜唐苹;胰岛素治疗:要求使患者餐前血糖基本控制在3.9~6.7mmol/L、餐后血糖控制在7.2~10.0mmol/L和糖化血红蛋白控制在7.0%以下);对症治疗(降血压、纠正酸中毒及电解质

紊乱)。

分组治疗:(1)A组:阴虚型给予止消通脉宁颗粒剂(药物组成:黄芪、生地黄、夏枯草、大黄等,批号:0206369),每次1袋,每日2次。阳虚型给予止消温肾宁颗粒剂(药物组成:黄芪、鬼箭羽、淫羊藿、大黄等,批号:0206371),服法同上。阴阳俱虚型给予止消保肾宁颗粒剂(药物组成:黄芪、山茱萸、姜黄、大黄等,批号:0206373),服法同上;同时给予与氯沙坦外观一致的安慰剂,每次1片,每日1次。(2)B组:给予氯沙坦,每次1片,每日1次;同时给予与止消通脉宁、止消温肾宁、止消保肾宁颗粒剂外观一致的安慰剂,每次1袋,每日2次。(3)C组:给予中医辨证分型合氯沙坦,给药方法同A组、B组。3组均持续用药12周。

止消通脉宁、止消温肾宁、止消保肾宁颗粒剂和安慰剂由天江制药公司提供。氯沙坦(50mg/片,批号:02077)由默沙东制药有限公司提供。

观察期间,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体Ⅱ拮抗剂(ARB)等降压药和改善肾功能的中西药物均禁止使用。

2.3 观察指标及方法:入组时和治疗后1、2及3个月末测定受试者24小时尿蛋白定量、Ccr、SCr、尿素氮(BUN)。肝功能、心电图及肝、胆、脾、胰、双肾B超检查,在入组时和治疗后3个月末各检测1次。24小时尿蛋白定量采用焦桐酚红-钼酸盐显色法;SCr、BUN采用脲酶紫外速率法;Ccr按Cockcroft-Gault公式计算: $Ccr(\text{ml/min}) = (140 - \text{年龄}) \times \text{体重}(\text{kg}) / 72 \times \text{SCr}(\text{mg/dl})$,若为女性则乘以0.85。试验期间应如实填写CRF和不良事件记录表。

2.4 统计学方法:采用SAS8.0统计分析系统,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验比较组内治疗前后差异,采用方差分析比较3组治疗前后的变化;计数资料比较用 χ^2 检验。

3 治疗结果

3.1 疗效判定标准:参照《中药新药临床研究指导原则》中“中药新药治疗慢性肾功能衰竭的临床研究指导原则”的标准^[6],对Ccr、SCr、BUN、尿蛋白进行疗效分析。

3.2 3组患者治疗前后24小时尿蛋白定量变化比较:表1示,3组治疗前、治疗后1个月、2个月、3个月末24小时尿蛋白定量水平均逐渐下降,以A组下降最明显,至3个月末,A组、B组和C组较治疗前分别平均下降了0.47g、0.25g和0.08g,A组显著低于治疗前,差异有显著性意义($P < 0.05$),B组和C组与治疗前比较差异无显著性意义($P > 0.05$)。3组之间差异

无显著性意义($P>0.05$)。提示 A 组对降低 DN 肾功能不全患者 24 小时尿蛋白定量有明显疗效,B 组和 C 组无明显疗效,且 3 种治疗方案对降低 DN 肾功能不全患者 24 小时尿蛋白定量的疗效差异无显著性意义($P>0.05$)。

表 1 3 组治疗前后 24 小时尿蛋白定量变化比较(g/24h, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	24 小时尿蛋白定量
A 组	治疗前	77	1.88 $\pm$ 2.05
	治疗 1 个月后	77	1.41 $\pm$ 1.64
	治疗 2 个月后	77	1.49 $\pm$ 1.91
	治疗 3 个月后	77	1.32 $\pm$ 1.39*
	3 个月末与基础值之差	77	-0.56 $\pm$ 1.33
B 组	治疗前	79	1.79 $\pm$ 1.68
	治疗 1 个月后	79	1.48 $\pm$ 1.31
	治疗 2 个月后	79	1.50 $\pm$ 1.33
	治疗 3 个月后	79	1.48 $\pm$ 1.30
	3 个月末与基础值之差	79	-0.31 $\pm$ 1.21
C 组	治疗前	65	1.95 $\pm$ 1.96
	治疗 1 个月后	65	2.03 $\pm$ 1.81
	治疗 2 个月后	65	1.96 $\pm$ 1.85
	治疗 3 个月后	65	1.98 $\pm$ 1.94
	3 个月末与基础值之差	65	0.09 $\pm$ 1.62

与本组治疗前比较,* $P<0.05$

3.3 3 组患者治疗前后肾功能不全指标变化比较:表 2 示,3 组治疗前 Ccr、SCr 和 BUN 水平相似。治疗 3 个月后,A 组 Ccr 升高且与基础值比较差异有显著性意义($P<0.05$),B 组和 C 组 Ccr 均无明显变化;A 组与 B 组比较差异有显著性意义($P<0.05$)。3 个组 SCr 水平均明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且 A 组 SCr 降低明显优于 B 组($P<0.01$)和 C 组($P<0.05$)。A 组和 B 组 BUN 均明显降低($P<0.05$),C 组 BUN 无明显变化,组间比较差异也无显著性意义。提示 A 组 Ccr 升高,SCr 和 BUN 降低,B 组 SCr 和 BUN 降低,C 组 SCr 降低,且 A 组 Ccr 升高和 SCr 降低优于 B 组。

3.4 3 组患者治疗前后安全性指标变化比较:采用单向有序卡方检验,治疗后 3 组患者血清谷氨酸氨基转

移酶(ALT)、心电图及肝、胆、脾、胰 B 超检查结果与治疗前差异均无显著性意义(P 均 >0.05),治疗后 3 组之间差异亦均无显著性意义(P 均 >0.05)。

3.5 不良事件:观察过程中,共有 4 例发生不良事件。A 组发生 1 例,为轻度高血压,用降压药后消失。B 组发生 1 例,为重度低血压反应,停用氯沙坦后消失。C 组发生 2 例,1 例为重度高血钾,停西药氯沙坦对症处理后消失;另 1 例为轻度 ALT 升高,考虑为服非诺贝特药物所致,停药后好转。3 组不良事件发生率差异无显著性意义($Fisher$ 检验, $P>0.05$)。说明各治疗方案均为安全方案。

4 讨论

尿蛋白排出率和肾小球滤过功能是反映肾脏功能的重要指标,Mongensen 把这两项指标作为 DN 分期的标准。蛋白尿具有肾毒性。肾小球滤出的蛋白成分由于被小管上皮细胞大量吞饮而对小管和间质有致病作用;还可直接损伤肾小球毛细血管壁,在通过肾小球毛细血管基底膜(GBM)致密层时被截留,损害基底膜;促进足细胞胞饮发生空泡变性;GBM 滤出的蛋白可使系膜细胞吞噬超负荷,促进系膜细胞增生和硬化;还会促使大量炎性介质、免疫介质及细胞因子的分泌。SCr 是人体内肌酸的代谢产物,正常人 SCr 的排泄主要通过肾小球滤过,故 SCr 和 Ccr 常可预示肾小球滤过功能。因此本研究选择 24 小时尿蛋白排出率、Ccr、SCr 和 BUN 等作为筛选 DN 肾功能不全优化方案的指标,以使结果更直接、可信。

DN 的治疗包括低蛋白饮食、控制高血糖、控制高血压、纠正代谢紊乱等综合方案。研究表明,氯沙坦可明显延缓 DN 肾功能不全进展,降低 2 型糖尿病发生终末期肾功能衰竭的危险性。本研究充分借鉴了现代医学相关研究成果和方法,以氯沙坦作为对照药,提出了建立在饮食、降糖、对症等基础治疗上的 3 种综合治疗方案。中医辨证论治方案是我们基于 DN 的基本病

表 2 3 组治疗前后肾功能不全指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	Ccr(ml/min·m ²)	SCr(μmol/L)	BUN(mmol/L)
A 组	治疗前	77	41.04 $\pm$ 13.80	170.58 $\pm$ 63.87	12.28 $\pm$ 7.07
	治疗 3 个月后	77	43.73 $\pm$ 16.16*	148.69 $\pm$ 51.44**	11.23 $\pm$ 5.76*
	差值	77	2.69 $\pm$ 10.83△	21.89 $\pm$ 46.83	1.05 $\pm$ 5.65
B 组	治疗前	79	42.22 $\pm$ 15.20	158.74 $\pm$ 57.09	11.25 $\pm$ 6.43
	治疗 3 个月后	79	41.81 $\pm$ 14.12	151.53 $\pm$ 46.09*	10.25 $\pm$ 4.81*
	差值	79	-0.41 $\pm$ 9.72	7.21 $\pm$ 25.40△△	1.00 $\pm$ 3.53
C 组	治疗前	65	45.69 $\pm$ 14.16	150.99 $\pm$ 44.97	10.92 $\pm$ 5.96
	治疗 3 个月后	65	47.61 $\pm$ 14.98	143.33 $\pm$ 44.10*	10.40 $\pm$ 5.23
	差值	65	1.92 $\pm$ 8.43	7.66 $\pm$ 26.03△	0.52 $\pm$ 3.20

与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与 A 组同项目比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$

机和演变特点,本着以本虚定证型,以邪实定证候的精神,认为证型在病情的演变过程中变化较慢,相对稳定,证候在病情演变中变化较快而制定的。DN 早期本虚辨证可分为阴虚、阳虚和阴阳两虚³型,标实证候主要有血瘀、气滞、痰湿、热结、郁热、湿热等,其中血瘀普遍存在,热结、痰湿也较为多见;中期本虚证与早期相类,标实证候除表现为早期六候外,还常表现为水湿、停饮证候,共八候;晚期肾元虚衰,本虚证可兼有阴虚、阳虚甚或气血阴阳俱虚,标实证候除可表现为早中期八候外,更可表现为湿浊内留、肝风内动、浊毒动血和浊毒伤神,共十二候^[7]。因此,DN 的中医治疗应在分期基础上进行辨证论治,或滋阴,或温阳,或滋阴助阳、平补肾元。早期当重视化瘀散结,中晚期当重视化浊解毒。止消通脉宁、止消温肾宁、止消保肾宁中药系列方剂,在治疗本虚证或侧重滋阴,或侧重温阳,或滋阴助阳的同时,兼顾标实证候,强调化瘀散结、化浊解毒治法,分别适用于 DN 肾功能不全阴虚、阳虚和阴阳两虚型患者。方药选用黄芪、夏枯草、鬼箭羽、姜黄、大黄,以及生地黄、淫羊藿、山茱萸等,重视补肾和化瘀散结、化浊解毒,体现了本虚证型与标实证候同时兼顾的施治精神。现代药理研究表明,黄芪可改善肾脏局部血流动力学异常,降低糖尿病大鼠血糖,改善蛋白非酶化^[8],减轻通透性蛋白尿^[9]。鬼箭羽能降低血糖,同时明显降低全血黏度,调节血脂代谢,改善血液流变学,减少肾小球硬化大鼠细胞外基质的沉积,减轻肾小球病理损伤^[10,11]。大黄能改善 DN 糖脂代谢紊乱,影响肾内血流动力学,减轻肾脂质过氧化损伤,减少蛋白尿^[12]。

按照现代科学的要求,大样本、多中心、随机对照的临床试验是评价一种疗法有效性和安全性的最可靠的依据,对研究结论的真实性和可靠性具有重要价值。

本研究采用多中心、单盲、随机、对照方法,系统观察了治疗不同阶段各组患者的 Ccr、24 小时尿蛋白定量和 SCr、BUN,结果显示,中医辨证论治方案可明显升高 Ccr,降低 24 小时尿蛋白含量、SCr 和 BUN 水平,并在升高 Ccr 方面优于氯沙坦治疗方案,在降低 SCr 方面优于氯沙坦治疗方案和中西医结合治疗方案。可见建立在饮食、降糖、对症治疗基础上的中医辨证论治方案在改善肾功能方面具有较好的疗效和安全性,是防治 DN 肾功能不全的优化治疗方案。

参考文献

- 1 American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. Diabetes Care, 1998, 21: S50~S53.
- 2 中国糖尿病防治指南编写组. 中国糖尿病防治指南. 北京:北京大学医学出版社,2004:132~137.
- 3 Mogensen CE. Early diabetic renal involvement and nephropathy. In: Alberti KGMM, Krall LP. The Diabetes Annual. Vol 3. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1987:306.
- 4 中华内科杂志编委会肾病专业组. 原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准专题座谈会纪要. 中华内科杂志, 1993, 32(2): 131~134.
- 5 中国中医药学会消渴病专业委员会. 消渴病(糖尿病) 中医分期辨证与疗效评定标准. 中国医药学报, 1993, 8(3): 54.
- 6 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则. 北京:中国医药科技出版社,2002:163~168.
- 7 赵进喜主编. 内分泌代谢病中西医结合诊治. 沈阳:辽宁科学技术出版社,2004:198~241.
- 8 元文波,陈凌,王兰芳,等. 黄芪对糖尿病大鼠肾脏氧化糖基化影响的实验研究. 泰山医学院学报,2001,22(3):190~192.
- 9 窦连军,冯林美,徐秀云. 黄芪对早期糖尿病肾病患者尿内皮素的影响. 中国中西医结合杂志,2000,20(3):215.
- 10 郎素梅,朱丹妮,余伯阳,等. 中药鬼箭羽降糖有效部位的药效学和化学研究. 中国药科大学学报,2003,34(2):128~131.
- 11 尚文斌,程海波,唐含艳. 鬼箭羽对糖尿病小鼠血糖及全血黏度的影响. 南京中医药大学学报(自然科学版),2000,16(3):166~167.
- 12 顾刘宝,万毅刚,万铭. 大黄治疗糖尿病肾病的分子细胞机制研究进展. 中国中药杂志,2003,28(8):703~705.

欢迎订阅 2007 年《中医杂志》

《中医杂志》由中华中医药学会和中国中医科学院联合主办,从 1955 年创刊以来始终坚持“以提高为主,兼顾普及”的办刊方针,是我国中医药界创刊早、发行量大、具有较高权威性和学术影响的国家级医药期刊。是中国自然科学核心期刊,首届国家期刊奖获得者。2007 年《中医杂志》正文将增至 96 页,内容将做重大调整和充实。中医药界的重大研究进展和动态、最新成果等将及时得到反映。

本刊主要栏目中“当代名医”和“临证心得”介绍名老中医辨证用药治疗疑难病的经验,即学即用;“专题笔谈”介绍常用中药应用的新经验,启发思路;“临床研究”介绍中医药治疗的新方法、新成果,真实可靠;“临床解惑”回答读者遇到的各类疑难问题,深入浅出。此外,还辟有病例讨论、针灸经络、思路与方法、综述、百家园、中医教学等栏目。读后可使您掌握最新信息与治疗方法,成为您学习中医药、研究中医药,不断提高临床及研究水平的良师益友。

《中医杂志》(月刊,大 16 开本,96 页),2007 年每册 8.80 元,各地邮局办理订阅,邮发代号:2-698,国外代号:M 140

《中医杂志》英文版(季刊),本刊自办发行,每册定价 22.00 元。

地址:北京市东直门内南小街 16 号,邮编:100700,电话:010-64035632。

网址: <http://www.jtcm.net.cn>, E-mail: jtcmcn@188.com。